

УДК 616-078.08-035.089.87

П. С. Русак^{1,2}, О. К. Толстанов¹, О. М. Конторович¹, Н. П. Чернопищук³

Мікробіологія простого та деструктивного апендициту в дітей

¹Національний медичний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
²КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Житомирської обласної ради, Україна
³Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Paediatric Surgery(Ukraine).2022.3(76):41-51; doi 10.15574/PS.2022.76.41

For citation: Rusak PS, Tolstanov OK, Kontorovich OM, Chornopishchuk NP. (2022). Microbiology of uncomplicated and destructive appendicitis in children. Paediatric Surgery (Ukraine). 3 (76): 41-51. doi: 10.15574/PS.2022.76.41.

Мета – проаналізувати результати бактеріологічних висівів із черевної порожнини при різних формах апендициту; рекомендувати раціональну схему антибіотикопрофілактики та емпіричної терапії в дітей з діагнозом гострого апендициту.

Матеріали та методи. Дослідження ґрунтується на результатах бактеріологічних досліджень вмісту черевної порожнини дітей, прооперованих із приводу гострого апендициту. Хворі перебували на лікуванні в хірургічному відділенні КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» у період 1997–2020 рр., яким проведено лапаротомні та лапароскопічні втручання.

Результати. Проаналізовано 4255 (з яких 2334 (54,9%) – позитивні) результатів бактеріологічного дослідження вмісту черевної порожнини дітей з гострим апендицитом та його ускладненнями, які перебували на лікуванні в період 1997–2020 рр. Усього проліковано 4965 дітей, із них 31,3% дітей прооперовано лапароскопічно. Якщо аналізувати по роках, то кількість лапароскопічних апендектомій порівняно з 2001 р. збільшилася на 57,34%.

У мікробіологічному аспекті при простому апендициті п'ятірку лідерів становлять: *E. coli* – 57,97% усіх позитивних результатів, *Ent. faecalis* – 13,36%, *S. aureus* – 7,6%, *Klebsiella spp.* – 5,76%, *Str. spp.* – 5,63%. Тоді як при деструктивних формах апендициту: *E. coli* – 57,83%, *E. faecalis* – 13,58%, *Ps. aeruginosa* – 8,95%, *S. aureus* – 8,68%, *Str. spp.* – 3,38%.

Структура виділеної мікрофлори при ускладненому апендициті така: *S. aureus* (8,03%), *E. coli* (48,7%), *Ent. faecalis* (28,3%), *Ps. aeruginosa* (7,8%), інші збудники – 7,17%. Випадки виявлення мікст-інфекції у вогнищі запалення не перевищують 10,0%. Відсоток чутливості збудників, які найчастіше висіваються з черевної порожнини, до антибіотиків у різні періоди спостереження є різним. При деструктивних формах адекватна антибактеріальна терапія повинна охоплювати анаеробний спектр. Найширший спектр мають захищені бета-лактами, карбапенеми і клорамфенікол, але застосування двох останніх груп обмежено в дитячій практиці, особливо клорамфеніколу через його токсичність. Можна створювати вигідні комбінації метронідазолу, до якого не чутливі аероби, разом із цефалоспоринами, які не мають, своєю чергою, клінічно значущої антианаеробної активності.

Висновки. Проаналізувавши мікробіологічну картину простого та деструктивного апендициту, доцільно в кожному хірургічному стаціонарі вивчити власне бактеріальне дзеркало, що відповідає вимогам доказової медицини та зменшить відсоток нераціонального застосування антибактеріальних препаратів. Доцільно відносити гострий флегмонозний апендицит без перитоніту до простої (неускладненої) форми, а за наявності перитоніту – до деструктивної форми апендициту. Прості та деструктивні форми апендициту мають різну мікробіологічну картину. У разі наявності післяопераційних ускладнень у мікробіологічній картині лідирують чотири збудники: *E. coli*, *Ent. faecalis*, *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*. Доцільно змінити тактику лікування, уникати монотерапії як такої, зокрема, цефалоспоринів, використовувати більше комбінацій, а також застосовувати інші групи антибіотиків, наприклад захищені пеніциліни. Отже, можна загальмувати зростання антибіотико-

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

резистентності, зменшити частоту та інтенсивність післяопераційних ускладнень, скоротити термін перебування пацієнта у стаціонарі.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, гострий апендицит, мікробіологія, антибактеріальна терапія.

Microbiology of uncomplicated and destructive appendicitis in children

P. S. Rusak^{1,2}, O. K. Tolstanov¹, O. M. Kontorovich¹, N. P. Chornopishchuk³

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

²KNP «Zhytomyr Regional Children's Clinical Hospital», Ukraine

³National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Purpose – to analyze bacteriological cultures from the abdominal cavity in various forms of appendicitis, to recommend a rational scheme of antibiotic prophylaxis and empirical therapy in children diagnosed with acute appendicitis.

Materials and methods. The study based on bacteriological cultures of the abdominal cavity contents of operated children (laparotomy and laparoscope) with acute appendicitis. Patients were treated in the surgical department of the Zhytomyr Regional Children's Clinical Hospital in 1997–2020.

Results. We analyze 4255 (2334 children; 54.9% – positive) abdominal content cultures of children with acute appendicitis and its complications who were treated in the period 1997–2020. A total of 4965 children were treated, of which 31.3% of children underwent laparoscopic surgery. If we analyze by years, the number of laparoscopic appendectomies compared to 2001 increased by 57.34%.

In the microbiological aspect of simple appendicitis, the five leaders are: *E. coli* – sown in 57.97% of all positive results, *Ent. faecalis* – 13.36%, *S. aureus* – 7.6%, *Klebsiella spp.* – 5.76%, *Str. spp.* – 5.63%. Whereas in destructive forms of appendicitis: *E. coli* – 57.83%, *E. faecalis* – 13.58%, *Ps. aeruginosa* – 8.95%, *S. aureus* – 8.68%, *Str. spp.* – 3, 38%.

The structure of the isolated microflora in complicated appendicitis includes: *S. aureus* (8.03%), *E. coli* (48.7%), *Ent. faecalis* (28.3%), *Ps. aeruginosa* (7.8%), other pathogens – 7.17%. Cases of mixed infection in the focus of inflammation do not exceed 10.0%. The percentage of susceptibility of pathogens, which are most often sown from the abdominal cavity, to antibiotics in different periods of observation is different. It is important to remember that adequate antibacterial therapy should cover the anaerobic spectrum in destructive forms treatment. The widest range is protected by beta-lactams, carbapenems and chloramphenicol, but the use of the latter two groups is limited in pediatric practice, especially chloramphenicol due to its toxicity. You can create beneficial combinations of metronidazole, to which aerobes are not sensitive, together with cephalosporins, which in turn do not have clinically significant antianaerobic activity.

Conclusions. After analyzing the microbiological structure of simple and destructive appendicitis, it is advisable in each surgical hospital to study its own bacterial mirror. It is rational to attribute acute phlegmonous appendicitis without peritonitis to a simple (uncomplicated) form, and in the presence of peritonitis – to a destructive form of appendicitis. Simple and destructive forms of appendicitis have different microbiological picture. In the presence of postoperative complications in the microbiological picture, four pathogens are in the lead: *E. coli*, *Ent. faecalis*, *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*. It is efficient to change treatment tactics, avoid monotherapy as such, in particular, cephalosporins, use more combinations, as well as use other groups of antibiotics, such as protected penicillins. Thus, we will be able to inhibit the growth of antibiotic resistance, reduce the frequency and intensity of postoperative complications, reduce the length of stay of the patient in the hospital. The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of all the institutions mentioned in the work. Informed consent was obtained from parents (or guardians).

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, acute appendicitis, microbiology, antibacterial therapy.

Гострий апендицит – одна з найпоширеніших патологій в ургентній абдомінальній хірургії, що є гострим запаленням червоподібного відростка сліпої кишки [1,2,5,7,9,10–13]. Слід усвідомлювати, що етіологія гострого апендициту не завжди має бактеріальне походження, проте в процесі завжди приєднується бактеріальний компонент. Саме бактеріальне запалення є головною патогенетичною

ланкою в розвитку цієї патології, і в тому числі від його інтенсивності залежить клінічна картина, а також розвиток деструктивних форм та ускладнень (перитоніт, інфільтрати, абсцеси черевної порожнини). [1,7,11,13]

Мета дослідження – проаналізувати результати бактеріологічних висівів із черевної порожнини при різних формах апендициту, рекомендувати раціо-

Таблиця 1

Діагностика неускладненого та ускладненого апендициту

Показник	Неускладнений	Ускладнений
Критерії для оцінки неускладненого та ускладненого апендициту		
Запалення	+	+
Гангрена	–	+
Флегмона	–	+
Перитифлічний абсцес	–	+
Вільна рідина	–	+
Перфорація	–	+
Діагностика		
Анамнез	+	+
Огляд	+	+
Ректальний огляд	–	–
Лабораторні показники	+	+
Термометрія	+	+
Тест на вагітність*	+	+
Консультація гінеколога	±	±
УЗД ОЧП**	+	+
КТ	–	±

МРТ – ± Примітки: 1) відповідно до визначення, апендицит стає ускладненим за наявності будь-якого іншого критерію, крім запалення; 2) «+» – так; «–» – ні; «±» – можливо; 3) * – у жінок дітородного віку; ** – метод першого вибору.

нальну схему антибіотикопрофілактики та емпіричної терапії в дітей з діагнозом гострого апендициту.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження ґрунтується на результатах лікування 4965 дітей, прооперованих із приводу гострого апендициту. Бактеріологічне дослідження вмісту черевної порожнини проведено 4255 дітям. Хворі перебували на лікуванні в хірургічному відділенні КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» в період 1997–2020 рр., яким виконано лапаротомні та лапароскопічні втручання. Позитивні результати висівів отримано в 2334 (54,9%) випадках. Дівчаток було 2036 (41%), хлопчиків – 2929 (59%). Використано лапаротомні та лапароскопічні методи на педіатричній моделі фірми Karl Storz. Вікова структура така: до 1-го року – 231 дитина, 1–3 роки – 332 дитини, 4–6 років – 394 дитини, 7–14 років – 2947 дітей, 15–17 років – 1061 дитина. Із них дівчаток було 2036 (41%), хлопчиків – 2929 (59%). У процесі діагностики й лікування використано сучасні клініко-лабораторні та інструментальні методики. Комп'ютерну томографію (КТ) органів черевної порожнини (ОЧП) проведено на апараті «Philips» (Голландія). У разі підозри на наявність кишкової непрохідності рентгенологічні дослідження проведено на апаратному комплексі HV-51. Ультразвукове дослідження (УЗД) виконано на апараті «Philips HD 11 XE» (Австрія). Дослідження проведено відразу

після госпіталізації дитини до стаціонару. Визначено прямі й непрямі ознаки гострої хірургічної патології: рідина черевної порожнини, неоднорідність структур ушкоджених паренхіматозних органів тощо. Використання УЗД дало змогу звизити показання до рентгенологічних методів дослідження. Бактеріологічні дослідження висівів на аероби виконано кількісним методом за Голдом, за прискореною методикою А. В. Шапіро та співавт. 1984 р. На анаеробну мікрофлору дослідження проведено в анаеростаті (BBL Qas Pak Mikrobiology Systecus, Decton Dickinson and Company 7 Loveton Circle MD 21030 USA). У роботі використано морфологічну класифікацію гострого апендициту [7], клініко-морфологічну класифікацію за В. І. Колесовим (1959) [5], а також класифікацію Європейської асоціації ендоскопічної хірургії (2016) [14].

Результати дослідження та їх обговорення

Існує велика кількість класифікацій гострого апендициту, які незначно різняться між собою. Проте прикладом суперечок стає визначення флегмонозного апендициту у класифікаціях. У морфологічній класифікації гострого апендициту виділяють 2 основні групи: простий та деструктивний. До простої форми, або недеструктивної, належить катаральний апендицит. До деструктивних форм належать флегмонозний та гангренозний апендицит [7]. У клініко-морфологічній класифікації гострого

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

Таблиця 2

Точність даних анамнезу та фізикального обстеження в діагностиці гострого апендициту

Симптом	Дорослий		Дитина	
	позитивний коефіцієнт імовірності	негативний ефект імовірності	позитивний коефіцієнт імовірності	негативний ефект імовірності
Біль у правому нижньому квадранті	7,3–8,5	0–0,28	1,4 НД	
Напруження м'язів З,8	0,82	НД	НД	
Міграція болю/біль у навколопупкової ділянці	3,2	0,5	1,8	0,7
Біль перед блюванням	2,8	НД	НД	НД
Псоас-симптом	2,4	0,9	3,2	0,7
Лихоманка	1,9	0,58	1,2	0,9
Захист	1,7–1,8	0–0,54	2,1	0,47
Відсутність подібного болю в анамнезі	1,5	0,32	НД	НД
Симптом Щоткіна-Блюмберга	1,1–6,3	0–0,86	2,2	НД
Анорексія	1,3	0,64	1,3	0,58
Блювання	0,92	1,1	1,3	0,65
Болючість ректально / стійкий закріп	0,83–5,3	0,36–1,2	2	0,91
Нудота	0,69–1,2	0,7–0,84	НД	НД
Синдром замикального нерва	НД	НД	3,5	0,73
Симптом Ровзинга	НД	НД	3,5	0,72
Відсутність / уповільнення перистальтики	НД	НД	3,1	0,69
Біль під час підстрибування, кашлю, перкусії	НД	НД	1,6	0,52

апендициту за В. І. Колесовим виділяють поверхневий (простий) апендицит, деструктивний апендицит, до якого належать флегмонозний (з перфорацією, без перфорації), гангренозний (з перфорацією, без перфорації). До ускладненого апендициту належать апендикулярний інфільтрат, поширений або тотальний перитоніт, абсцеси черевної порожнини, пілефлебіт, абсцеси печінки, сепсис [5]. За міжнародною класифікацією Європейської асоціації ендоскопічної хірургії, гострий апендицит класифікують як неускладнений та ускладнений, критерії наведено в таблиці 1 [14].

Клінічна картина гострого апендициту різноманітна та індивідуальна в кожного пацієнта. Основними симптомами є біль і напруження м'язів передньої черевної стінки, як правило, у правій здухвинній ділянці, нудота, блювання, підвищення температури та багато інших, наведених у таблиці 2 [1,2,7,9]. Також встановлення діагнозу полегшують шкали Альварато та RIPASA. Вони не виключають один одного, а навпаки, навіть доповнюють: шкала Альварато є більш специфічною, тоді як шкала RIPASA – більш чутливою. У дитячій практиці також використовують шкалу PAS, вона включає клінічні ознаки, аналогічні шкалі Альварато, крім ознаки, більш характерної для дітей: біль у правому нижньому квадранті живота з кашлем, стрибками або перкусією [4].

За даними американських колег [1], у 1–8% дітей з болем у животі згодом виявляється гострий апендицит. Необхідно мати на увазі, що в дитячій хірургії є багато вікових груп пацієнтів, кожна з яких має фізіологічні особливості, від чого залежить як частота народження, так і розвиток самого процесу. Тому є сенс виділити такі вікові групи: новонароджені (до 30 діб), діти раннього віку (до 3 років), дошкільний вік (до 5 років), ранній шкільний (до 10 років), підлітковий (до 18 років). Починаючи з раннього шкільного віку, симптоматика гострого апендициту все більше схожа на клініку дорослої людини. Важливо пам'ятати про особливості клінічної картини в дітей молодшого віку. У дітей ясельного віку клініка найчастіше розвивається досить бурхливо, і на тлі повного здоров'я. Дитина стає неспокойною, примхливою, відмовляється від їжі, температура тіла підвищується до 38–39°C, виникає багаторазове блювання, рідке випорожнення. У калі можуть визначитися патологічні домішки (прожилки крові, слиз). Крім цього, рідко вдається з першого разу адекватно оглянути і пальпаторно оцінити живіт, оскільки дитина турбується, вередує і чинить опір огляду. У дітей раннього віку відзначається відставання правої половини живота в акті дихання, помірно його здуття. Постійним симптомом є пасивне напруження м'язів передньої черевної стінки, яке іноді складно виявити у зв'язку із за-

Таблиця 3

Загальна кількість досліджених колоній (n) і відсоток колоній з резистентним фенотипом (%), за типом бактерії та антимікробної групи (агента), Україна, 2016-2020 рр. [3]

Вид бактерії	Резистентність до антимікробної групи/агента	2016		2017		2018		2019		2020	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	Амінопеніцилін (амоксицилін/ампіцилін)	0	НД	11	81,8	12	58,3	17	76,5	21	71,4
	Цефалоспорины 3-го покоління (цефотаксим/цефтріаксон/цефтазидим)	0	НД	11	36,4	18	44,4	39	41	45	53,3
	Карбапенеми (іміпенем/меропенем)	0	НД	11	0	18	0	31	6,5	45	4,4
<i>P. aeruginosa</i>	Фторхінолон (ципрофлоксацин/левофлоксацин/офлоксацин)	0	НД	11	45,5	18	44,4	37	35,1	43	41,9
	Аміноглікозид (гентаміцин/тобраміцин)	0	НД	10	30	18	22,2	35	20	42	35,7
	Комбінована резистентність до цефалоспоринов 3-го покоління, фторхінолонів, аміноглікозидів	0	НД	10	30	18	16,7	34	11,8	40	17,5
<i>Acinetobacter spp.</i>	Піперацилін-тазобактам	0	НД	7	менше 10 колоній	9	менше 10 колоній	12	41,7	24	54,2
	Цефтазидим	0	НД	8	менше 10 колоній	10	79	15	60	27	59,3
	Карбапенеми (іміпенем/меропенем)	0	НД	9	менше 10 колоній	10	100	16	56,3	27	70,4
<i>S. aureus</i>	Фторхінолон (ципрофлоксацин/левофлоксацин)	0	НД	8	менше 10 колоній	9	менше 10 колоній	15	73,3	26	57,7
	Аміноглікозид (гентаміцин/тобраміцин)	0	НД	7	менше 10 колоній	9	менше 10 колоній	15	53,3	25	56
	Комбінована резистентність до 3 і більше антимікробних груп (серед піперацилін-тазобактаму, цефтазидиму, карбапенемів, фторхінолонів, аміноглікозидів)	0	НД	7	менше 10 колоній	9	менше 10 колоній	12	41,7	22	54,5
<i>E. faecalis</i>	Карбапенеми (іміпенем/меропенем)	0	НД	30	40	28	75	44	72,7	48	77,1
	Фторхінолон (ципрофлоксацин/левофлоксацин)	0	НД	25	80	29	86,2	41	90,2	47	87,2
	Аміноглікозид (гентаміцин/тобраміцин)	0	НД	18	50	27	81,5	40	85	43	76,7
<i>E. faecium</i>	Комбінована резистентність до карбапенемів, фторхінолонів і аміноглікозиду	0	НД	18	50	26	65,4	38	76,3	42	64,3
	Метицилінрезистентний золотистий стафілокок	0	НД	19	0	20	0	60	1,7	83	18,1
<i>E. faecium</i>	Високий рівень резистентності до гентаміцину	0	НД	18	44,4	19	63,2	29	51,7	36	41,7
	Ванкомицин	0	НД	12	16,7	8	менше 10 колоній	12	0	19	0

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

Таблиця 4
Кількість прооперованих дітей з приводу різних форм апендициту лапаротомно та лапароскопічно в період 2001-2020 рр.

Форма апендициту	Рік																					
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Усього	
Лапаротомна апендектомія																						
Простий апендицит	17	16	20	10	15	12	7	7	9	10	5	6	8	5	6	2	3	3	6	6	173	
Гострий флегмонозний апендицит	150	144	93	88	101	109	91	67	86	108	84	89	81	62	71	62	46	50	49	46	1677	
Гострий гангренозний апендицит, перитоніт	68	71	61	67	60	51	43	68	57	36	43	36	39	41	26	27	16	27	25	13	875	
Гострий гангренозно-перфоративний апендицит, перитоніт	30	27	47	52	57	52	48	47	30	11	14	22	19	26	12	14	12	14	17	8	559	
Апендикулярний інфільтрат	5	6	7	6	12	7	4	6	5	4	6	8	5	9	10	4	5	6	7	6	128	
Усього	270	263	228	223	245	231	193	195	207	178	152	161	151	143	125	109	82	100	104	79	3412	
Лапароскопічна апендектомія																						
Простий апендицит	4	5	8	11	13	10	8	6	7	8	10	6	3	5	8	7	10	4	6	6	145	
Гострий флегмонозний апендицит	10	23	30	27	18	29	39	45	51	56	60	49	31	25	55	63	69	72	68	104	924	
Гострий гангренозний апендицит, перитоніт	8	9	8	15	15	8	10	14	11	12	14	21	5	12	17	14	10	15	18	18	254	
Гострий гангренозно-перфоративний апендицит, перитоніт	2	6	5	7	13	10	15	10	7	8	11	8	6	5	6	9	13	14	13	15	183	
Апендикулярний інфільтрат	-	-	-	-	-	1	2	3	4	3	1	2	1	3	7	4	2	4	3	7	47	
Усього	24	43	51	60	59	58	74	78	80	87	96	86	76	50	93	97	104	108	108	150	1553	

Таблиця 5

Результати бактеріологічних досліджень висівів із черевної порожнини за 1997-2020 рр.

Форма апендициту	1997-2002			2003-2008			2009-2020		
	кількість хворих	з позитивним результатом	%	кількість хворих	з позитивним результатом	%	кількість хворих	з позитивним результатом	%
Простий	265	34	12,83	289	35	12,11	318	38	11,95
Деструктивний	920	411	44,67	610	270	44,26	1871	919	49,12
Усього	1885	533	-	1690	410	-	2189	957	-

непокоєнням дитини. Також важливо пам'ятати, що чим молодша дитина, тим частіше симптоми інтоксикації переважають над локальними [7,9,13]. Такі колосальні відмінності в клініці та особливості кожного віку ведуть до високого рівня помилкової діагностики. Він досягає 70–100% серед дітей віком до 3 років і знижується до 15% у підлітків. В одному з аналізованих нами клінічних досліджень результати показали, що до 15% пацієнтів двічі або більше разів звертаються до відділення невідкладної допомоги до того, як встановлено діагноз гострого апендициту, і загальними рисами для пацієнтів із помилково діагностованими симптомами є відносно коротка тривалість захворювання при першому відвідуванні, більшість із них приїжджають пізно вночі, коли під час огляду недостатньо симптомів для встановлення діагнозу, а також пацієнти не так якісно обстежені в силу людського фактора [1]. У дослідженні за участю 102 дітей, у ході якого дослідники вивчали фактори ризику перфорації апендиксу, виявлено, що тривалість болю та наявність каменю в апендиксі є найбільш статистично значущими факторами [11]. Отже, помилкова діагностика, зокрема через особливості клініки в дітей віком молодшого віку, призводить до розвитку ускладнень. Чим складніша ситуація, тим масивніша антибактеріальна терапія застосовується.

А це веде до антибіотикорезистентності як наслідку нераціональної або масивної антибактеріальної терапії. Її можна показати на прикладі метааналізу про рівень антибактеріальної резистентності *E. coli* (найчастіше висівається при гострому апендициті) у здорових людей [6]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2020), резистентність *E. coli* хоча б до однієї з груп протимікробних препаратів становить 54%, зокрема, 54,6% щодо амінопеніцилінів, до фторхінолонів – 23,8%; до цефалоспоринов 3-го покоління – 14,9%, до аміноглікозидів – 10,9%. Щодо карбапенемів резистентність залишається такою ж, рідко зустрічається – 0,2%.

Загалом у дослідженні задіяно 138 793 колонії кишкової палички. Усі дані наведено в таблиці 3 [3,15].

У нашому дослідженні проаналізовано 2334 бактеріологічні посіви дітей з гострим апендицитом та його ускладненнями, які перебували на лікуванні в період 1997–2020 рр. З приводу простого апендициту прооперовано 318 (6,4%) дітей, флегмонозного апендициту – 2601 (52,4%) дитину, гангренозного – 1129 (22,7%) дитину, ускладнених деструктивних форм – 917 (18,5%) дітей, з них 31,3% дітей прооперовано з приводу гострого апендициту лапароскопічно. Якщо аналізувати по роках, то кількість лапароскопічних апендектомій порівняно з 2001 р. збільшилася на 57,34%. Усі дані наведено в таблиці 4.

Нами проаналізовано висіваємість збудників із черевної порожнини при оперативних втручаннях із приводу простого та ускладненого апендициту за період 1997–2020 рр. За даними таблиці 5, при ускладненому апендициті висіваємість різних мікроорганізмів із черевної порожнини (тобто позитивний результат) значно перевищує показники при простому апендициті. Це практично не потребує пояснень, бо при ускладненому апендициті відбувається викид вмісту кишечника в черевну порожнину, що і відображають результати бактеріологічних досліджень.

Мікробний пейзаж збудників, які висівалися з черевної порожнини при бактеріологічних дослідженнях щодо форми апендициту, наведено в таблиці 6. Слід зазначити, що *E. coli* висіяна у 56% усіх позитивних результатів, *Ps. aeruginosa* – 18%, *Ent. faecalis* – 15%, інші – 11%. За отриманими даними, простежувалася тенденція до зниження частки позитивних висівів із 28,3% у 1997–2008 р. до 22% у 2009–2020 рр. при неускладненому апендициті і збільшення частки з 41% до 57% при ускладненому апендициті. Структура виділеної мікрофлори при ускладненому апендициті така: *S. aureus* – 8,03%, *E. coli* – 48,7%, *Ent. faecalis* – 28,3%, *Ps. aeruginosa* – 7,8%, інші збудники – 7,17%. Випадки виявлення мікст-інфекції у вогнищі запалення не перевищували

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

Таблиця 6

Пейзаж мікроорганізмів, виділених із черевної порожнини при простому та ускладненому апендицитах, 1997-2020 рр.

Форма апендициту	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>P. aerug.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidem.</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>Str.spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Proteus</i>	<i>Candida</i>	Усього	
														<i>E. coli</i>
Простий	n	184	18	6	24	2	-	42	18	14	6	4	-	318
	%	57,86	5,66	1,89	7,5	0,63	-	13,2	5,66	4,4	1,89	1,31	-	
Ускладнений	n	2687	82	416	403	20	27	631	157	131	-	86	7	4647
	%	57,82	1,76	8,95	8,67	0,43	0,58	13,59	3,38	2,82	-	1,85	0,15	

Таблиця 7

Результати висівів з операційної рани та їх чутливість до антибіотиків за період спостереження, 1997-2020 рр.

Назва антибіотика	<i>E. coli</i>			<i>Ps. aeruginosa</i>			<i>Ent. faecalis</i>			<i>St. aureus</i>			<i>Str. pyogenes</i>			<i>Klebsiella spp.</i>		
	1997	2016	2020	1997	2016	2020	1997	2016	2020	1997	2016	2020	1997	2016	2020	1997	2016	2020
Гентаміцин	62,4	56,2	29,8	24,2	16,7	11,4	10,2	6,8	7,4	32,7	45,6	62,3	10,9	3,4	3,7	6,3	5,4	3,8
Цефазолін	56	48	19,7	7,3	7,4	5	3,3	5,4	3,8	28,6	39,8	53,4	3,8	3,1	2,8	19,4	16,8	10,3
Цефтріаксон	46,7	39,6	40,2	23,4	23,8	25,1	59,3	45,3	29,8	33,6	43,8	38,3	48,3	45,6	33,34	37,5	42,6	41,7
Меропенем	58,3	76,4	78,4	86,3	77,6	64,5	0	0	0	67,5	61,8	58,4	77,5	68,3	67,8	88,5	83,4	84,5
Іміпенем	95,3	89,4	87,4	78,3	58,3	15,1	85,6	23,1	29,1	87,6	78,3	75,1	89,4	78,6	67,3	87,3	42,1	36,9
Цефтазидим	87,6	73,5	58,6	87,3	66,3	59,4	88,7	32,3	28,4	87,8	63,8	58,1	92,4	82,5	78,4	92,4	77,2	64,8

10,0%. Асоціації мікроорганізмів *E. coli* + *Ps. aeruginosa* при ускладненому апендициті мотивують лікаря до призначення антибіотиків резерву, особливо при гнійних післяопераційних ускладненнях.

За даними таблиці 7, відсоток чутливості збудників, які найчастіше висіваються з черевної порожнини, до антибіотиків у різні періоди спостереження був різним. Так, до гентаміцину, цефазоліну, цефтріаксону, меропенему, іміпенему в *E. coli* у періоди спостереження чутливість знижувалася (чутливість до цефазоліну від 56% у 1997 р. до 48% у 2016 р. та 19,7% у 2020 р.) аж до резистентності. У *Ent. faecalis* чутливість до гентаміцину, цефазоліну, цефтріаксону, меропенему, іміпенему зменшилася суттєво. У *Ps. aeruginosa* суттєво змінилася чутливість до групи цефалоспоринових та суттєво до іміпенему (від 78,3% до 15,1%). Слід зазначити, що в таблиці 7 вказано середнє значення за чутливістю синьогнійної палички, оскільки існує велика різниця між позагоспітальними штамами та внутрішньолікарняними. Другі набагато більш стійкі до антибіотиків, тоді як позагоспітальні штами можуть мати чутливість до гентаміцину і цефазоліну до 60–70%. У *St. aureus* зберігалася чутливість до усіх антибіотиків, у тому числі до гентаміцину (62,3%), цефазоліну (53,4%). У *Str. pyogenus*, *Klebsiella spp.* значно зменшилася чутливість до гентаміцину, майже до стійкості, цефазоліну, тоді як до інших антибіотиків чутливість зберігалася на достатньо високому рівні. Але слід зазначити про зменшення чутливості *Str. pyogenus* до цефтріаксону, що, напевно, пов'язане з його активним використанням останніми роками [9,10]. Отже, отримані нами дані лише підкріплюють дослідження ВООЗ, про яке йшлося вище. Однак якщо уважно подивитися на цифри, то виходить, що мікрофлора, за отриманими даними досліджень, більш чутлива до перелічених антибіотиків, ніж за даними загальносвітової статистики. Можливість бачити загальні тенденції дає нам фору для визначення тактики з метою уповільнення зростання антибіотикорезистентності. А щоб з нею боротися, на жаль, одного раціонального підходу не вистачить. За даними ВООЗ, основними бар'єрами на шляху до застосування раціональної антибактеріальної терапії є:

- нестача знань у клініцистів із питань оптимального застосування антибіотиків;
- протидія лікарів раціональному використанню протимікробних препаратів;
- обмежений доступ до надійних методів клінічної діагностики або мікробіологічних досліджень;

- обмежений або ненадійний доступ до протимікробних препаратів гарантованої якості;
- побоювання, що відмова від призначення протимікробних препаратів, особливо антибіотиків, призведе до поганих наслідків;
- обмежене спілкування (або його відсутність) між медичними працівниками;
- недостатньо розвинена інфраструктура і/або слабка адміністративна підтримка програм щодо раціонального застосування протимікробних препаратів;
- обмежений доступ до даних в установі (у тому числі до даних щодо тенденцій призначення протимікробних препаратів), а також до даних про поширеність стійкості протимікробних препаратів серед населення;
- обмежене визнання громадськістю/пацієнтами необхідності раціонального призначення протимікробних препаратів;
- вільний доступ населення до таких протимікробних препаратів, що продаються без рецепта, як антибіотики [3,15].

Розглядаючи питання раціональної антибактеріальної терапії гострого апендициту та антибіотикорезистентності, дуже цікаво виявити різницю підходів у лікуванні на прикладі США та України. На заході практикується лікування апендициту без операції за простих неускладнених форм антибіотиками. Однак для тактики дуже важливо ретельно підібрати пацієнтів. Насамперед слід максимально точно встановити діагноз. Для його верифікації використовуються КТ та УЗД. Критеріями виключення консервативної тактики є наявність гангренозного апендициту, абсцесів і дифузного перитоніту. Також на ефективність антибактеріальної терапії впливає наявність калового каменю в апендиксі. Максимальна ефективність від антибактеріального лікування спостерігається в пацієнтів зі швидкістю осідання еритроцитів <60 г/л, лейкоцитами <12×10⁹/л, а також в осіб віком до 60 років. Іншими незалежними факторами успішної консервативної терапії є температура, підтверджений візуалізацією неускладнений гострий апендицит з оцінкою Альварардо <4 та менший діаметр апендикса. У пацієнтів, які відповідають цим критеріям, 89% ймовірності пройти консервативне лікування повністю, без застосування хірургічних технік. Стратегія призначення антибіотиків передусім виявляється ефективною як початкове лікування у 97% дітей з неускладненим гострим апендицитом (частота рецидивів – 14%), при цьому консервативна тактика також приводить до нижчого рівня захворюваності,

Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

меншої кількості діб лікування та менших фінансових витрат, ніж хірургічне втручання. Відповідно до рекомендацій Всесвітнього товариства ургентної хірургії, перші 48 годин проводиться лікування внутрішньовенними антибіотиками, після чого пацієнт виписується на амбулаторне лікування і продовжує застосовувати антибіотики перорально протягом 7–10 діб. Емпірична антибактеріальна терапія включає амоксициліну клавуланат вікову дозу кожні 6 годин або цефтріазон 2 г кожні 24 години + метронідазол 7–10 кг/мг кожні 8 годин або цефотаксим 2 г кожні 8 годин + метронідазол 50. У пацієнтів з алергією на бета-лактамі антибіотики: ципрофлоксацин 10 мг/кг кожні 8 годин + метронідазол 7–10 кг/мг кожні 8 годин або моксифлоксацин 400 мг 1 таблетка) кожні 24 години за показаннями за наявності алергічної реакції на інші антибіотики та рішенням консиліуму лікарів. Однак якщо майбутні дослідження показують, що антибіотики не дають жодних переваг перед одним спостереженням при неускладненому гострому апендициті, це може серйозно вплинути на скорочення використання протимікробних препаратів, особливо в епоху стійкості до протимікробних препаратів у всьому світі.

Якщо говорити про терапію, поєднану з оперативним втручанням, то для зниження ризику ускладнень у післяопераційному періоді рекомендується давати разове профілактичне дозування антибіотиків широкого спектра максимум за 1 годину до оперативного втручання. У дитячій практиці у випадках апендициту без перфорації можна призначати антибіотики широкого спектра, цефалоспорины 2–3-го покоління (цефокситин, цефотетан). За наявності окладів використовується ширший спектр дії, який досягається при піперацилін-тазо-бактамі, ампіцилін-сульбактамі, тикарцилін-клавуланаті або імпінем-циластатині. Найпоширенішою комбінацією є ампіцилін, кліндаміцин (або метронідазол) і гентаміцин. Терапія широкого спектра дії одним або двома агентами однаково ефективна, але рентабельніша за терапію трьома агентами. Повідомлялося, що подвійна терапія, що складається з цефтріаксону та метронідазолу, пропонує лише більш ефективне та економічне лікування антибіотиками порівняно з потрійною терапією, але необхідні проспективні дослідження, щоб визначити, чи пов'язана ця політика з вищими показниками ранових інфекцій та зміною антибактеріальної терапії [2].

За отриманими даними, враховуючи, що основними збудниками при простому апендициті є *E. coli* та *Ent. faecalis*, найбільш раціональним буде застосу-

вання цефалоспоринів 3-го покоління як монотерапія при простих формах апендициту, проте за наявності ускладнень слід розширювати терапію залежно від збудника. Важливо пам'ятати, що при деструктивних формах адекватна антибактеріальна терапія повинна охоплювати анаеробний спектр у тому числі, оскільки відбувається занесення мікрофлори кишечника в черевну порожнину. Найширший спектр мають захищені бета-лактами, карбапенеми і хлорамфенікол, проте застосування двох останніх груп обмежене в дитячій практиці, особливо хлорамфеніколу в силу його токсичності. Але якщо не концентруватися на монотерапії, то можна створити вигідні комбінації метронідазолу, до якого не чутливі аероби, разом із цефалоспоринами, які, своєю чергою, не мають клінічно значущої антианаеробної активності.

Беручи до уваги отримані нами дані, а також досліджену літературу, слід враховувати збільшення антибіотикорезистентності щодо цефалоспоринів. Тому необхідно брати інші групи антибіотиків у монотерапії, наприклад захищені пеніциліни або цефалоспорины в комбінаціях з аміноглікозидами. За даними ВООЗ, по Україні до цієї комбінації відмічається достатньо низький рівень резистентності, що дає змогу використовувати її більш широко.

Висновки

Визначення термінології щодо флегмонозного апендициту в різних класифікаціях потребує дискусії. Доцільно відносити гострий флегмонозний апендицит без перитоніту до простої (неускладненої) форми, а за наявності перитоніту – до деструктивної форми апендициту.

Проаналізувавши мікробіологічну картину простого та деструктивного апендициту, вивчивши чутливість виділених мікроорганізмів до антибіотиків, з метою раціональної антибіотикопрофілактики та емпіричної терапії, доцільно в кожному хірургічному стаціонарі вивчити своє бактеріальне дзеркало.

Прості та деструктивні форми апендициту мають різну мікробіологічну картину: при простому апендициті основними збудниками є *E. coli* та *Ent. faecalis*; при ускладнених формах апендициту до цих збудників додаються *Klebsiella spp.*, *Ps. aeruginosa*, *Candida*, *St. aureus* та *Str. pyogenes*. Наявність явних лідерів дає змогу більш раціонально підібрати емпіричну антибактеріальну терапію, що приводить до швидшого одужання пацієнта.

З огляду на рівень резистентності основних збудників до найчастіше застосовуваних антибіотиків слід змінити тактику лікування, уникати монотера-

пії як такої, зокрема цефалоспоринами, використувати більше комбінацій, а також застосовувати інші групи антибіотиків, наприклад захищені пеніциліни. Отже, ми зможемо уповільнити зростання антибіотикорезистентності, зменшити частоту та інтенсивність післяопераційних ускладнень, зменшити тривалість перебування пацієнта у стаціонарі.

За наявності післяопераційних ускладнень спектр виділених мікроорганізмів найчастіше становить: *E. coli*, *Ent. faecalis*, *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*. Асоціації мікроорганізмів *E. coli* + *Ps. aeruginosa*, що мотивує лікаря до призначення антибіотиків резерву.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Almaramhy NH. (2017). Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Ital J Pediatr.* 43 (1): 15. doi: 10.1186/s13052-017-0335-2. PMID: 28257658; PMCID: PMC5347837. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347837/>.
- Di Saverio S, Podda M, De Simone B et al. (2020). Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 15 (1): 27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3. PMID: 32295644; PMCID: PMC7386163. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7386163/>.
- European Centre for Disease Prevention and Control & World Health Organization. (2022). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. World Health Organization. Regional Office for Europe. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351141>.
- Frountzas M, Stergios K, Kopsini D, Schizas D, Kontzoglou K, Toutouzias K. (2018). Alvarado or RIPASA score for diagnosis of acute appendicitis? A meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg.* 56: 307–314. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.07.003. PMID: 30017607. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919118315395?via%3DIihub>.
- Kolesov VI. (1959). Ostryj appendicit.
- Nji E, Kazibwe J, Hambridge T, Joko CA, Larbi AA, Damp-tey LAO, Nkansa-Gyamfi NA, Stålsby Lundborg C, Lien TQ. (2021). High prevalence of antibiotic resistance in commensal *Escherichia coli* from healthy human sources in community settings. *Sci Rep.* 11 (1): 3372. doi: 10.1038/s41598-021-82693-4. PMID: 33564047; PMCID: PMC7873077. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7873077/>.
- Razumovskij AYU, Dronov AF, Smirnov AN, Golovanev MA. (2013). Ostryj appendicit u detej. *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* 3 (4): 125–132. [Разумовский АЮ, Дронов АФ, Смирнов АН, Голованев МА. (2013). Острый аппендицит у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 3 (4): 125–132].
- Rusak PS, Mahanova LG, Rusak SO, Beley RP, Stakhov VV. (2017). Microbiological features of surgical wound of children's surgical unit. *Paediatric surgery. Ukraine.* 3 (56): 26–30. doi: 10.15574/PS.2017.56.26.
- Rusak PS, Tolstanov OK, Rybalchenko VF, Stakhov VV, Voloshyn YL. (2020). Problematic issues of diagnosis and treatment of acute appendicitis in children. *Paediatric Surgery. Ukraine.* 3 (68): 28–36. doi: 10.15574/PS.2020.68.28.
- Rusak PS. (2011). Inovacijni tehnologii u diagnostici, likuvanni ta profilaktici urgentnoi hirurichnoi abdominal'noi patologii u ditej. *Dis. d.med.n. Kyiv.* [Русак ПС. (2011). Інноваційні технології у діагностиці, лікуванні та профілактиці ургентної хірургічної абдомінальної патології у дітей. *Дис. д.мед.н. Київ*].
- Singh M, Kadian YS, Rattan KN, Jangra B. (2014). Complicated appendicitis: analysis of risk factors in children. *Afr J Paediatr Surg.* 11 (2): 109–113. doi: 10.4103/0189-6725.132796. PMID: 24841008. URL: <https://www.afripaedurg.org/article.asp?issn=0189-6725;year=2014;volume=11;issue=2;epage=109;epage=113;aulast=Singh>.
- Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. (2018). Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 98 (1): 25–33. PMID: 30215950. URL: <https://www.aafp.org/afp/2018/0701/p25.html>.
- Téoule P, Laffolie J, Rolle U, Reissfelder C. (2020). Acute Appendicitis in Childhood and Adulthood. *Dtsch Arztebl Int.* 6; 117 (45): 764–774. doi: 10.3238/arztebl.2020.0764. PMID: 33533331; PMCID: PMC7898047. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898047/>.
- Vanhatalo S, Munukka E, Sippola S, Jalkanen S, Grönroos J, Marttila H, Eerola E, Hurme S, Hakanen AJ, Salminen P, APPAC collaborative study group. (2019). Prospective multicentre cohort trial on acute appendicitis and microbiota, aetiology and effects of antimicrobial treatment: study protocol for the MAPPAC (Microbiology APPendicitis ACuta) trial. *BMJ Open.* 9 (9): e031137. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031137. PMID: 31494621; PMCID: PMC6731800. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731800/>.
- World Health Organization. (2021). Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. World Health Organization. Regional Office for Europe. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340709>.

Відомості про авторів:

Русак Петро Степанович – д.мед.н., проф. каф. дитячої хірургії НМУОЗ України імені П. Л. Шупика, зав. хірургічного відділення №1 КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня» Житомирської обласної ради. Адреса: Житомирський район, с. Станішівка, Сквирське шосе, 6. <https://orcid.org/0000-0002-1267-0816>.

Толстанов Олександр Костянтинович – д.мед.н., професор, проректор з навчально-педагогічної роботи НМУОЗ України імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-7459-8629>.

Конторович Олександра Михайлівна – клін. ординатор каф. дитячої хірургії НМУОЗ України імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3089-5020>.

Чорнопишук Наталія Петрівна – к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 Вінницького НМУ імені М. І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 46. <https://orcid.org/0000-0003-3742-8230>.

Стаття надійшла до редакції 19.03.2022 р., прийнята до друку 17.09.2022 р.